SULLA PRODUZIONE

DEI

GLOBULI ROSSI DEL SANGUE

NELLA VITA ESTRAUTERINA

del

Prof. G. BIZZOZERO

TORINO 1881
TIPOGRAFIA CELANZA E COMP.
Via Doragrossa, N. 33.

SULLA PRODUZIONE

DEI

GLOBULI ROSSI DEL SANGUE

NELLA VITA ESTRAUTERINA

del

Prof. G. BIZZOZERO

TORINO
TIPOGRAFIA CELANZA E COMP.
via Doragrossa, N. 33.

È noto come lo studio dello sviluppo dei globuli rossi durante la vita estrauterina sia grandemente progredito in questi ultimi tempi. Si trovò che negli animali a globuli non nucleati (nei mammiferi) il globulo rosso giovane è nucleato, in tutto simile a quello dell'embrione, ed ha la sua sede nel midollo rosso delle ossa (e in alcuni animali ed in determinate circostanze anche nella milza); e che in alcune classi di animali a globuli nucleati (uccelli, anfibî) lo stadio giovane dei globuli è rappresentato da elementi sferici a nucleo parimenti sferico e grosso, risiedenti essi pure nel midollo.

Ciò essendo noto, sorgono spontanee due domande: in qual modo si trasforma il globulo giovane nucleato dei mammiferi nel globulo adulto senza nucleo? Onde hanno origine questi globuli giovani del midollo?

Alla prima domanda cercò di dare risposta il *Rindfleisch* (1). Egli, avendo osservato nei preparati di dilace-

(1) *Rindfleisch.* Arch. für mikr. Anatomie. Bd. XVII.

razione del midollo, oltre ai globuli rossi nucleati soliti, altri che avevano un nucleo eccentrico, altri con un nucleo in parte sporgente dal globulo, altri ancora con nucleo aderente alla parte colorata soltanto per un filo finamente granuloso, ne dedusse la spiritosa ipotesi che la trasformazione dei globuli giovani nucleati nei globuli adulti abbia luogo per ciò, che il loro nucleo abbandona la parte colorata; questa piglia forma di globulo perfetto e, lasciato il midollo per la via dei vasi sanguigni, entra nella circolazione generale; il nucleo, invece, la mercè di quel po' di protoplasma che lo circonda torna a fabbricare nuova sostanza colorata e produce così un nuovo globulo. A me questa ipotesi di *Rindfleisch* pare tutt'altro che improbabile, tanto più che io fui il primo ad osservare e a descrivere, fino dal 1869, questa escita del nucleo dai globuli nucleati. Allora, infatti, ragionando intorno alle diverse supposizioni con cui si può spiegare la scomparsa del nucleo delle cellule rosse nucleate dei mammiferi così mi esprimeva: « Colla scomparsa del nucleo ha forse relazione un fatto che io ho osservato specialmente nell'esame dei midolli umani; assai spesso (adoperando delle soluzioni indifferenti di cloruro sodico) si scorge il nucleo che ha preso posto nelle porzioni periferiche della cellula; in altre cellule il nucleo spinge all'infuori la sostanza della cellula rossa, nel punto in cui esso si trova, a guisa di bottone; in altre infine il nucleo è divenuto libero e nuota nel liquido d'aggiunta, mentre nella cellula non si osserva che la sporgenza, irregolare alla sua sommità, prodotta dall'uscita del nucleo. È effetto dell'alterazione cadaverica, o è un fatto che si rannoda coi processi che hanno luogo durante la vita? ». Come si vede da queste linee, l'osservazione di *Rindfleisch* è una esatta conferma della mia, e, benchè la ipotesi sua non sia stata avvalorata da osservazioni fatte su elementi vivi, tuttavia,

fino a risultati contrarî, è la più accettabile per ispiegare questo fatto della produzione dei globuli senza nucleo.

Però anche che questa dimostrazione si abbia, rimane sempre il quesito: e d'onde derivano, in ultima analisi, questi globuli rossi nucleati? Giacchè è pur certo che, ad onta che ogni nucleo possa dare origine a numerosi globuli rossi, tuttavia il numero assoluto dei globuli nucleati è maggiore nell'adulto di fronte al neonato, è maggiore nell'individuo fortemente salassato di fronte all'individuo normale; il che vuol dire che nell'adulto e nel salassato la maggior produzione di globuli sanguigni, oltre all'essere probabilmente dovuta, come vuole *Rindfleisch*, ad una maggiore produzione di globuli rossi per parte dei singoli nuclei, è pur certamente dovuta ad un aumento assoluto dei nuclei stessi. Ora, come ha luogo questo aumento?

Dapprincipio si applicò anche qui la teoria della trasformazione dei globuli bianchi. Mentre dapprima si credeva che i globuli bianchi si tramutassero in globuli rossi nel sangue stesso circolante, conosciuto l'ufficio ematopoetico del midollo si ammise che nel seno di quest'ultimo i leucociti, specialmente per una trasformazione emoglobinica del loro protoplasma, si trasformassero in globuli rossi nucleati. Anch'io nel mio lavoro sul midollo ho accettato questa ipotesi come la più probabile. Se non che più tardi parecchi fatti mi posero in dubbio. Il principale era questo: che i globuli rossi nucleati anche più giovani hanno notevoli differenze dai globuli bianchi; il loro protoplasma non è mai granulato, ma sì invece quasi sempre e completamente omogeneo; non incoloro, ma sì giallognolo per emoglobina; e non presenta mai quelli indizi di viva contrattilità che danno i globuli bianchi. Nelle soluzioni alquanto concentrate i globuli rossi nucleati non si impiccioliscono e diventano lucenti come i leu-

cociti, ma si raggrinzano come i globuli rossi. Come questi ultimi, infine, riscaldati a 52° C. lasciano uscire numerose goccioline colorate.

La teoria della trasformazione dei globuli bianchi in rossi incontrò ai suoi tempi il generale favore non già perchè si fossero scoperti dei fatti che la dimostrassero, ma sì per questo, che non s'aveva alla mano altra ipotesi con cui dar ragione della produzione dei globuli rossi nell'adulto.

Se non che già nel mio lavoro sul midollo delle ossa pubblicato nel 1869 io, descrivendo le forme cellulari dell'organo, mi ero diligentemente occupato di certe forme che non si potevano spiegare altrimenti che come forme di moltiplicazione per scissione dei globuli rossi nucleati. Ecco come io allora m'esprimeva: « Oltre a queste forme di cellule rosse (cioè i soliti globuli rossi nucleati) ne troviamo altre che differiscono per la presenza di due nuclei e per la forma particolare dell'elemento. Alcune di queste sono allungate ed hanno i nuclei disposti verso i due capi; altre hanno uno strozzamento verso la metà della loro lunghezza; altre hanno la forma di un 8, e il tratto pel quale le due metà stanno unite è sottilissimo. Il criterio dell'analogia ci induce a credere che queste cellule rappresentino il processo di scissione delle cellule rosse, simile in tutto a quello che si ammette nelle cellule del sangue embrionale; la loro frequenza poi esclude il dubbio che possano essere elementi accidentali ». Queste osservazioni mi avevano condotto alla decisa conclusione che le cellule rosse si moltiplicano per scissione.

Questa mia conclusione fu poi confermata dalle ricerche di Foà e Salvioli (1) e di Rindfleisch (2).

(1) *Foà* e *Salvioli*. Archivio p. l. Scienze mediche. Vol. IV.
(2) *Rindfleisch*. l. c.

Ad onta di queste conferme però non mi pare che essa si sia acquistata nella scienza quel posto che si meritava, tanto che anche fra gli autori che più recentemente scrissero intorno all'argomento, troviamo alcuni che non ne parlano affatto, ed altri che considerano tale processo di scissione come di importanza secondaria. — Io raccomando a tutti coloro che desiderano farsi un giusto concetto della attività che può assumere questo processo, di esaminare il midollo del femore di un'animale che sia stato un paio di volte salassato alcuni giorni prima; scelgano per es. una cavia e ne dilacerino il midollo in una soluzione 0,50 0|0 di cloruro sodico colorato leggermente con violetto di metile; rimarranno sorpresi della quantità enorme di cellule in scissione che si presenteranno ai loro occhi; non saranno rari i preparati in cui ne troveranno 3, 4, 6, per campo di microscopio. La soluzione sodica, essendo piuttosto diluita, farà alquanto gonfiare le cellule rosse e meglio apparire i nuclei colorati dal violetto di metile.

I nuovi ed interessanti studi di *Flemming*, di *Strassburger* e d' altri sopra la scissione cellulare mi spinsero a studiare più da vicino i diversi stadi che questo processo presenta nei globuli rossi durante la vita estrauterina. Con tali studi avrei potuto sperare di togliere i dubbi che molti hanno ancora sulla esistenza reale di questo processo. Noi vediamo infatti ad esempio il *Flemming* (1) ancora nel 1879, parlando di una certa figura data in un lavoro di Pouchet e da questo male interpretata, scrivere: « Tale figura è indubbiamente riferibile ad una forma di scissione dei globuli rossi ..... Ciò mi sembra di *grande inte-*

(1) *Flemming*. Virch. Arch. Vol. 77, p. 20.

resse fisiologico, perchè queste forme provengono da un tritone cui era stata estirpata la milza, e nel cui sangue, come Pouchet riferisce, tali forme cellulari erano numerose. Come è noto tali scissioni di cellule rosse nel sangue degli animali adulti non vennero ancora dimostrate ».

Volendo incominciare i miei studî in un campo che mi offrisse minore difficoltà scelsi il midollo degli uccelli, ove gli elementi che rappresentano i globuli rossi in via di sviluppo sono, come io e Torre abbiamo descritto (1), assai numerosi ed acquistano dimensioni relativamente più grandi che nei mammiferi.

Nel midollo degli uccelli i globuli rossi giovani sono rappresentati da cellule rotonde con protoplasma omogeneo e colorato, e nucleo rotondo contenente un delicato reticolo. Or bene, fra questi elementi noi ne troviamo altri, e piuttosto numerosi, i quali rappresentano indubbiamente diversi stadi successivi del processo di scissione (Fig. 1ª e 2ª). Noi ci vediamo infatti: 1° delle cellule rotonde o leggermente ovali, a protoplasma omogeneo e leggermente ma distintamente colorato in rosso giallo, le quali contengono un nucleo ben diverso da quelli testè descritti; infatti esso s'imbibisce fortemente col violetto metilico ed ha la forma di una piastra disposta nella direzione equatoriale della cellula (*piastra equatoriale*); vista, infatti, come si suol vedere, di coltello appare come una fascia trasversale in cui non si può riconoscere alcuna struttura distinta, o che qualche volta appare come granulosa, tal'altra è evidentemente costituita da un ammasso di filamenti. Talora occorre di veder sporgere dal suo contorno dei corti filamenti. 2° cellule ovali contenenti due nuclei. Questi sono disposti trasversalmente verso i due poli della cellula, ed hanno aspetto simile ai nuclei delle

(1) *Bizzozero* e *Torre*. Arch. p. l. Scienze mediche. Vol. IV.

cellule precedenti. La loro forma è simile a quella di un fagiolo, talvolta coll'ilo rivolto verso la estremità della cellula; più spesso invece le concavità dei due nuclei si guardano reciprocamente (*Stern-und Knäuel-form dei nuclei figli* secondo Flemming). Le linee di contorno di questi nuclei le quali reciprocamente si guardano presentano quasi sempre delle fine e corte sporgenze, che non di rado paiono continuarsi in filamenti di una estrema sottigliezza che si dirigono da un nucleo verso l'altro. Talvolta ancora invece dei filamenti abbiamo delle serie parallele di finissimi granuli che seguono la stessa direzione. Non posso dire più precisamente di queste apparenze perchè si tratta di forme così minute che un esame approfondito non mi riuscì possibile. (1) 3° cellule simili alle precedenti, ma con nuclei separati affatto l'uno dall'altro e col protoplasma presentante uno strozzamento più o meno profondo nella regione equatoriale, in modo che la cellula acquista la forma di un 8. 4° cellule come le antecedenti, ma con nuclei che ne differiscono per ciò, che hanno un contorno netto e marcato, sono sferici e nel loro interno si distingue già un reticolo immerso in una sostanza chiara; sono cioè nuclei in riposo. Lo strozzamento equatoriale del protoplasma delle cellule è progredito di tanto, che non si può in ogni caso distinguere se si tratta di una cellula nell'ultimo periodo di scissione o di due cellule addossate l'una all'altra.

Per quanto riguarda il rapporto numerico di queste forme cellulari, quelle descritte sotto il numero 1 si

(1) Il mio esame fu sempre fatto in una soluzione indifferente di cloruro sodico, leggermente colorata con violetto di metile, la quale mi permetteva di riconoscere la forma del nucleo, pur conservando il colore rosso-giallo del protoplasma emoglobinico. Questa soluzione, però, non è la migliore per far apparire la struttura fibrillare dei nuclei in scissione.

trovano generalmente in piccola quantità; mentre quelle dei numeri 2, 3, e 4 sono sempre rappresentate in buon numero fra i soliti elementi del midollo.

La loro quantità, come già si disse, cresce notevolmente quando gli animali siano stati ripetutamente salassati nelle settimane precedenti l'operazione. —

Queste mie osservazioni vennero fatte con buoni obbiettivi ad immersione (Zeiss $^1/_{12}$ immersione ad olio). Ad onta di ciò non potei seguire più continuatamente le modificazioni dei nuclei in via di scissione. Per poterne conoscere anche le fasi più transitorie sarebbe stato necessario di tener dietro al processo proprio nel tessuto ancora in connessione coll'animale vivo, come venne fatto per gli epiteli, pel connettivo ecc.; ma il midollo, posto sempre in parti profonde, è inaccessibile a tale metodo di esame. Io tentai bensì alcune volte di seguire il processo di scissione esaminando nella soluzione di cloruro sodico gli elementi del midollo di un animale appena ucciso, e mantenendo il preparato alla temperatura del corpo mediante il tavolino riscaldabile di Schultze. Benchè tali condizioni fossero favorevoli al mantenimento della vita degli altri elementi, e, ad es., i lencociti vi continuassero per parecchio tempo le loro mutazioni di forma, tuttavia solo due volte mi riescì di vedere (fig. 3ª) in una cellula, la quale era allungata e presentava leggermente la forma di un 8, lo strozzamento equatoriale farsi più marcato fino a che le due metà rimasero aderenti fra loro soltanto per un breve e sottile filamento. Non avendo osservato questo fatto che due volte, non posso annettergli molta importanza ed asserire senz'altro che io abbia veduto svolgersi proprio sotto ai miei occhi uno stadio del processo di scissione. A ciò sono necessarie ulteriori osservazioni; le quali però difficilmente potranno farci sapere in modo più preciso le evoluzioni che nello svolgimento del processo of-

frono i nuclei, poichè questi negli elementi viventi non appaiono che come macchie un po' più chiare disposte verso i poli degli elementi cui appartengono.

Riassumendo, quantunque lo studio che ho fatto per la stessa natura sua non abbia potuto essere completo ed io non abbia potuto vedere nei corpuscoli sanguigni giovani proprio tutte quelle forme che da parecchi osservatori vennero vedute negli elementi in scissione di altri tessuti, tuttavia quelle che ho vedute bastano a farci concludere, che i globuli rossi giovani del midollo si moltiplicano per scissione e più precisamente per *scissione indiretta*. E che questo modo di prodursi di nuovi globuli sia importante per la produzione dei globuli rossi ci vien dimostrato, sia dalla costanza con cui queste forme si trovano nel midollo (giacchè io non le trovai mai mancanti in alcun animale), sia dal numero notevole in cui si trovano negli animali sani, sia infine dal loro crescere di numero negli animali che, salassati, stanno riparando al sangue perduto.

Una ulteriore conferma di questa opinione si ha in ciò, che forme affatto simili alle testè descritte nel midollo degli animali adulti si trovano nel sangue circolante degli uccelli nei primi giorni della loro vita embrionale. Esaminando il sangue dell'embrione di pollo al quarto o quinto giorno di incubazione, vi si trovano numerose tutte quelle forme di scissione che ho finora descritte come proprie dell'animale adulto. Io ne ho rappresentate alcune nella figura 4ª. Anche quì si possono vedere tutte le forme della serie, incominciando da quelle in cui un' unica cellula presenta il nucleo sotto forma di piastra equatoriale, fino a quelle in cui le due cellule figlie sono già divise l'una dall'altra, ma sembrano ancora tenute assieme da sottilissimi filamenti incolori. Questa descrizione parmi corrisponda a quella data degli stessi elementi embronali da *E. Funke* nella sua breve comunicazione preventiva pubblicata

nel *Centralblatt für die med. Wiss* 1880 N° 41. Secondo me, queste forme embrionali di scissione non si distinguono dalle corrispondenti dell'animale adulto che per ciò, che hanno il protoplasma più carico di emoglobina e più opaco; sicchè per vedere e colorare i loro nuclei è necessario una azione più prolungata della soluzione sodica addizionata di violetto metilico.

Di animali inferiori a globuli rossi nucleati esaminai la lucertola e la rana.

Nella milza della *lucertola* non trovai che scarsissimi globuli rossi *giovani;* e quì debbo notare che qualcuno di questi trovai anche nel sangue del resto del corpo, per cui non si può dire che essi avessero avuto la loro origine nel parenchima splenico. — Ben diverso è il risultato quando si esamini il midollo delle ossa. Per la picciolezza delle ossa io consiglio di prendere addirittura il femore, tagliargli colla forbice le due apofisi, metterlo in una goccia di soluzione sodica, schiacciarlo con precauzione con una pinzetta, e alla fine separare per mezzo di una lente e degli aghi il tessuto del midollo dall'osso. Il midollo contiene, racchiusi in una rete di cellule pimmentate ed immersi in una sostanza d'aspetto mucoso, i seguenti elementi (1): 1° Gran quantità di leucociti generalmente assai grossi, alcuni a protoplasma finamente granuloso, altri invece contenenti gran copia di grossi granuli lucenti. 2° Un certo numero di globuli sanguigni a completo sviluppo, cioè ovali, lunghi 15-18 μ, e larghi 9-10 μ. 3° Una grande quantità di globuli rossi in via di sviluppo, dei quali, cioè, alcuni hanno una forma tendente alla sferica, con un diametro di 7-9 μ, e un protoplasma omogeneo e pallido ma chia-

(1) Credo opportuno di notare che ho fatto questo studio sulla lucertola nel mese di settembre.

ramente rosso-giallognolo, altri hanno forma sempre più ovale e schiacciata, in modo da avvicinarsi a globuli rossi perfetti. 4° Finalmente una notevole quantità di globuli rossi in scissione, a forme corrispondenti in tutto a quelle degli uccelli, sicchè senza descriverli rimando per essi alla figura 5ª. — Adunque anche nella lucertola è il midollo rosso delle ossa che è incaricato della produzione dei globuli rossi, e questi vi si formano per moltiplicazione dei preesistenti. —

Eziandio nel midollo della rana trovai tutti i soliti stadî della scissione dei globuli rossi. Nella figura 6ª si vedono disegnati due globuli in cui la scissione è così progredita che essi aderiscono l'uno all'altro solo per un cordoncino pallido finamente granuloso; e ad onta di ciò i loro nuclei non hanno ancora assunto il carattere di nuclei in riposo. Nella rana i nuclei dei globuli rossi in scissione mi presentarono più spiccata la struttura fibrillare. Nella figura 6ª io ho rappresentato appunto una di tali cellule, i cui nuclei son formati da fibre curve ed in disposizione raggiata.

Veniamo ora ai *mammiferi*. Sia nell'uomo che nel cane, nella cavia, nel vitello, nel coniglio ecc. il midollo è sempre assai ricco di forme di scissione dei globuli rossi (fig. 3ª). Il loro numero, poi, come già si disse, cresce di molto quando gli animali siano stati salassati alcuni giorni prima. Esse hanno tutte una zona protoplasmatica colorata dall'emoglobina (un po' meno dei globuli rossi perfetti), e presentano spesso qualche piccolo granulo intorno ai nuclei. In alcune la zona protoplasmatica colorata costituisce soltanto uno straterello sottilissimo intorno ai nuclei, in altre, invece, lo strato protoplasmatico è assai grosso, sicchè la cellula assume notevoli dimensioni. In queste forme di scissione generalmente i nuclei si trovano già sferici e colle apparenze dello stato di riposo; talvolta anzi si trovano

delle cellule che non presentano ancora alcun principio di strozzamento equatoriale del protoplasma. e che tuttavia presentano già due e fin tre nuclei circolari. Esaminandoperò con maggior cura i preparati. si troverà sempre un certo numero di elementi *in cui la scissione nucleare è ancora incompiuta.* Nella figura 7 ho disegnato alcune di queste cellule, che presentano la piastra equatoriale, altre in cui i due nuclei figli si son già portati ai due poli opposti della cellula, mantenendosi però uniti per striscie finissime di granuli, ed altre ancora in cui i due nuclei sono separati del tutto; e si noti che tutte queste forme hanno protoplasma decisamente giallognolo ed omogeneo e quindi che si tratta di elementi appartenenti certamente alla famiglia dei globuli rossi. La scarsezza relativa di queste prime forme di scissione dipende forse dalla rapidità con cui nell'animale vivente decorre questo primo stadio del processo.

Anche pei mammiferi, adunque, queste mie ricerche dimostrano, *che la produzione dei globuli rossi nella vita estrauterina ha luogo per scissione dei giovani globuli rossi nucleati, e più precisamente per scissione indiretta.*

Oltre a questo modo di origine dei globuli rossi, possiamo noi ammettere che ce ne siano altri? Per rispondere a questa domanda noi dobbiamo sottoporre ad un breve esame critico due teorie che contano ancora dei fautori.

La prima di esse è quella che ammette una derivazione dei globuli da trasformazione dei bianchi. — Noi abbiamo veduto che questa ipotesi era stata generalmente accettata prima della scoperta dei globuli nucleati nel midollo dei mammiferi. Anche dopo questa scoperta si sarebbe potuta accettare per ispiegare la produzione continua di questi globuli giovani nucleati

tanto nei mammiferi che negli uccelli e negli anfibî; questi globuli giovani avrebbero rappresentato uno stadio di transizione fra i leucociti ed i globuli rossi perfetti.

Ma ora noi sappiamo che le cellule nucleate rosse dei mammiferi e le cellule rosse sferiche del midollo dei vertebrati inferiori sono da considerarsi come veri elementi cellulari tipici, i quali possono moltiplicarsi indefinitamente per scissione, e per questa via possono produrre un numero illimitato di globuli rossi. Non abbiamo, quindi, più bisogno di una trasformazione dei globuli bianchi per ispiegare la continua produzione di globuli giovani del midollo.

Non è con ciò ch'io voglia negare assolutamente la possibilità di una trasformazione dei globuli bianchi; io dico solo, che questa trasformazione non ha per sè alcun fatto che la dimostri, e che non deve nemmeno essere accettata come ipotesi, perchè un'ipotesi non si crea che per spiegare dei fatti che altrimenti non sarebbero spiegabili; il che non è nel caso nostro, poichè, anche senza i globuli bianchi, i globuli rossi possono essere prodotti in quantità indefinita dalla scissione delle cellule nucleate rosse del midollo.

Una sola obbiezione ci potrebbe ancora trattenere. Il midollo delle ossa fa relativamente tardi la sua apparizione nell'organismo in via di sviluppo; come si può spiegare l'origine delle prime cellule rosse nucleate che si formano ad es. in un femore che dapprincipio era costituito da sola cartilagine? Non si deve in questi casi ricorrere ad una trasformazione di quei globuli bianchi che il sangue depositò nei primi spazî midollari formatisi nella trama cartilaginea? — Questa obbiezione non vale. Se noi teniam dietro alla storia dei globuli rossi nucleati nei diversi stadî della vita, troviamo che la loro presenza non è indissolubilmente legata ad un unico organo. Nei primi periodi di vita

dell'embrione essi circolano e si moltiplicano in tutto il sistema circolatorio; un po' più tardi essi, come risulta dalle ricerche di *Neumann*, e di *Foà* e *Salvioli*, vanno man mano scomparendo dalla circolazione generale e si concentrano nel fegato e poi nella milza; e non è che più tardi ancora, quando alla nascita ed ai primi stadî della vita estrauterina il midollo osseo si è già largamente sviluppato, che la ematopoesi epatica e la splenica vanno lentamente estinguendosi. Questa cessazione nella milza però non è assoluta, poichè, come io e *Salvioli* abbiamo dimostrato, la milza nei cani e nelle cavie fortemente salassati può ridiventare atta a produrre globuli rossi. Ora, se noi esaminiamo il sangue dei feti e dei neonati mentre si trovano in questo stadio del trasferimento della funzione ematopoetica dal fegato e dalla milza al midollo delle ossa, noi, frammisti ai globuli rossi comuni privi di nucleo, ne troviamo alcuni *nucleati*. Ora, nulla di più probabile che questi ultimi soffermandosi in quei punti in cui primamente si stà formando il midollo osseo e moltiplicandovisi, costituiscano i primi focolai di produzione midollare di globuli rossi. È questa una spiegazione assai più logica e naturale di quella che s'appoggiasse ad una trasformazione di globuli bianchi. —

L'altra teoria che spiegherebbe, indipendentemente dall'attività del midollo delle ossa, la formazione dei globuli rossi e quella che venne emessa recentemente da *Hayem* e che venne accettata con qualche modificazione da *Pouchet*. Secondo essa, i globuli rossi dei mammiferi deriverebbero da certi elementi che circolano insieme ad essi normalmente nel sangue ed a cui Hayem, a cagione appunto del loro supposto significato fisiologico, diede il nome di *ematoblasti*. Essi sarebbero dei corpi discoidi e biconcavi del diametro da 1-4 μ, i quali hanno tinta giallastra o verdastra, in modo che la loro sostanza assomiglia a quella dei globuli rossi

debolmente colorati. Le ragioni sulle quali egli s'appoggia per accordare a questi elementi il significato di ematoblasti sarebbero (per quanto io ho potuto dedurre dai numerosi lavori ch'egli ha pubblicato su questo argomento) le seguenti: 1° la loro forma simile a quella dei globuli rossi; 2° la loro costituzione chimica, giacchè essi conterrebbero emoglobina; 3° il loro comportarsi in diversi stati morbosi, inquantochè per es. essi diventerebbero numerosi nel periodo di riparazione del sangue dopo un salasso, e ritornerebbero al numero normale man mano che torna a crescere il numero dei globuli rossi.

Prima di analizzare queste asserzioni di *Hayem* io mi permetto di far osservare che, per quanto mi consta, egli non s'è curato di accertarsi che questi suoi ematoblasti esistono veramente nel sangue *circolante* dell'animale. Egli s'è accontentato d'accertarne la presenza nel sangue appena appena estratto, e con ciò non può sfuggire all'obbiezione, che gli si fa, che questi elementi siano un prodotto cadaverico del sangue, per es. un prodotto di quella disaggregazione di globuli bianchi, che, secondo molti osservatori, avrebbe luogo appena il sangue è estratto dai vasi. Io ho posto riparo a questa lacuna, e, come ho riferito altrove (1) ho veramente potuto accertarmi che i cosidetti ematoblasti di Hayem esistono nel sangue circolante dell'animale. In questi miei studi, però, come ho già esposto sommariamente nel lavoro testè citato, ho potuto persuadermi che quelle *piastrine del sangue* (è questo il nome ch'io propongo di sostituire a quello di ematoblasti) sono in rapporto colla coagulazione e con altri fenomeni della vita del sangue, ma non sono in alcun modo in relazione colla produzione dei globuli rossi.

(1) *Osservatore, Gazzetta delle Cliniche.* Torino n° 50, 1881).

Vediamo infatti quanto valgano i tre argomenti principali sui quali *Hayem* appoggia la sua teoria. La forma delle *piastrine del sangue*, checchè egli ne dica, non è quella di disco biconcavo. Talune di esse la possono acquistare quando sieno esaminate in soluzioni concentrate; ma se l'esame si fa in un liquido indifferente, o se si studiano direttamente nel sangue circolante, si riconosce che hanno la forma di un disco a superficie parallele, o, anzi, una forma lenticolare. — Del resto, nulla di più pericoloso che il dare soverchia importanza al semplice criterio della forma! Quale differenza di significato fra cellule connettive e fibre muscolari liscie! eppure talvolta esse s'assomigliano tanto, che da parecchi osservatori si descrissero come fibre muscolari sia le cellule connettive dello stroma dell'ovario, sia le grandi cellule connettive delle pseudomembrane pleuriche!

Hayem s'appoggia anche sulla costituzione chimica dei suoi ematoblasti; essi, secondo lui, al pari dei globuli rossi consterebbero di una sostanza incolora che viene colorata dall'emoglobina. Ma a ciò io oppongo: 1° che la sostanza incolora delle piastrine è affatto diversa da quella che costituisce lo stroma dei globuli rossi; basta a dimostrarlo il fatto, che mentre questa si conserva per giorni ed anche per settimane dopo che il sangue venne estratto dai vasi, quella si altera e rapidamente si trasforma nei noti *ammassi granulari* del sangue pochi istanti dopo che il sangue venne estratto; 2° che la colorazione giallognola che egli ha veduto negli ematoblasti è certamente dovuta ad una loro alterazione, e non può considerarsi come loro propria, poichè quando si esaminano in istato vivente, cioè mentre circolano ancora nei vasi, essi sono incolori; anzi è appunto a questa loro mancanza di colore che deve ascriversi il fatto, ch'essi non furono finora veduti da coloro che si occuparono dello

studio della circolazione dei mammiferi; 3° per ultimo, quanto al rapporto che *Hayem* avrebbe trovato fra le variazioni del numero degli ematoblasti e le variazioni di quello dei globuli rossi, esso non val certo a dimostrare la trasformazione dei primi nei secondi; serve tutt'al più a dimostrare che una stessa causa agisce, in diverso modo, su entrambe le specie di elementi. Se questo criterio s'accettasse, ci condurrebbe assai spesso a conclusioni assurde. Per esso, coloro i quali trovarono che in certi stati morbosi nel sangue diminuisce l'albumina e crescono i sali, mentre poi, quando il sangue ritorna allo stato normale, l'albumina di nuovo cresce ed i sali diminuiscono, avrebbero ad ugual diritto di *Hayem* potuto inferirne: che i sali del sangue si trasformano in albumina!

Nessuno, adunque, degli argomenti addotti da *Hayem* vale a provare la sua teoria. — D'altra parte, quanto ne' suoi lavori egli espone intorno agli elementi del midollo delle ossa ed alle relazioni che essi possono avere col sangue, dimostra chiaramente ch'egli ha assai poco approfondito questo studio. Quando egli avrà potuto vederci quanto non ha veduto finora, ed hanno invece veduto, oltre a me, tanti altri osservatori, allora soltanto egli potrà autorevolmente discutere queste questioni.

Prima di finire mi si permetta d'aggiungere qualche parola sulla partecipazione della milza alla produzione dei globuli rossi.

Come è noto, soltanto pochi anni fa, grazie specialmente alle antiche osservazioni di *Kölliker* e di *Funke*, era generalmente ammesso nella scienza che la facoltà ematopoetica della milza fosse assai attiva sia

nella vita endo- che nella vita estrauterina. Contro questa credenza si elevò nel 1874 il *Neumann* il quale, tanto in un lavoro suo (1) quanto in uno pubblicato da un suo allievo il dottor *Freyer*, giunse a questa conclusione: che durante la vita estrauterina la milza è completamente inattiva nella ematopoesi, e che per ciò che riguarda la milza embrionale, si può soltanto ammettere la possibilità che essa in certi periodi possa rappresentare una parte, benchè al tutto secondaria, nella neoformazione dei globuli rossi.

Contro queste idee di *Neumann* sorsero ben presto degli oppositori. Per quanto spetta alla milza embrionale *Foà* e *Salvioli* (2) già dimostrarono che le idee di *Neumann* non hanno un fondamento nei fatti; chè anzi sul finire della vita intrauterina la quantità dei globuli rossi nucleati della milza è superiore a quella del fegato, e questa funzionalità della milza continua per un certo tempo anche dopo il parto. — Quanto alla milza dell'adulto, io e *Salvioli*(3) abbiamo sperimentalmente studiata la questione, e concluso che in alcuni animali (cani, cavie) la milza, già diventata per l'età inattiva nella sanguificazione, può esser fatta ridiventar attiva producendo negli animali stessi un alto grado di anemia con ripetuti salassi. Sotto queste condizioni la milza diventa tumida, rosea, succosa e, esaminata al microscopio, presenta una grande quantità di globuli rossi nucleati.

Alle conclusioni che io e *Salvioli* traemmo dai nostri esperimenti si oppose ben tosto il *Neumann*. Questi in un suo lavoro (4), riferendo su di una certa pubblicazione di *Heuck* nella quale questi ammetteva la

(1) *Neumann*. Arch. d. Heilkunde. Vol. XV, p. 441.
(2) *Foà* e *Salvioli*. Arch. p. l. Scienze mediche, Vol. IV, p. 1.
(3) *Bizzozero* e *Salvioli*. Ibid. Vol. IV, p. 49.
(4) *Neumann*. Berl. Klin. Wochenschr, 1880. N. 20.

possibilità di tale ritorno funzionale della milza, così s'esprimeva: « Per quanto riguarda la breve Comunicazione di *Bizzozero* e *Salvioli* citata da *Heuck*, secondo la quale comparirebbero cellule sanguigne embrionali nella milza degli animali fortemente salassati senza che queste cellule siano contemporaneamente contenute nel sangue circolante, io posso dire che tanto gli esperimenti di controllo da me istituiti, e che io descriverò ben tosto altrove, quanto le osservazioni su cadaveri di individui fortemente anemici per emorragie *non me ne hanno data alcuna conferma*, giacchè piuttosto mi riescì sempre di dimostrare tali cellule sanguigne nucleate anche nella circolazione generale, e di potere così crederle provenienti dal midollo osseo ». Come da queste parole emerge, il prof. Neumann nega le nostre conclusioni e crede che le cellule da noi trovate nella milza vi sian state portate dal sangue, e sian derivate in ultima analisi dal midollo delle ossa.

A queste obbiezioni io rispondo, che se il Prof. *Neumann* non si fosse accontentato di leggere dei sunti dei nostri studî, ma avesse avuto sott'occhio il lavoro dettagliato pubblicato in italiano nel volume IV dell'Archivio per le Scienze Mediche ed in tedesco nel volume XII del giornale di *Moleschott*, avrebbe veduto che negli esperimenti nostri ben riesciti la milza non conteneva soltanto dei rari globuli rossi nucleati, ma questi talora vi si trovavano in quantità straordinariamente grande, qualche volta anzi ad un dipresso eguale a quella del midollo delle ossa; mentre contemporaneamente nel sangue circolante queste cellule erano scarsissime o mancavano affatto. In questi casi adunque la ipotesi di *Neumann* del loro *viaggio di piacere* dal midollo alla milza è affatto insostenibile. E si noti che *fra questi globuli nucleati della milza ce n'è sempre buon numero nei diversi stadî del pro-*

cesso di scissione. — Qui, poi, voglio aggiungere un nuovo argomento a favore del ritorno alla funzione ematopoetica della milza adulta. Nelle milze contenenti globuli rossi degli animali salassati si trova sempre (come avevamo constatato io e Salvioli, e come venne confermato da numerosi esperimenti fatti più tardi dal mio assistente dott. Sanquirico) si trova sempre, dico, un elemento che io pel primo ho dimostrato costante nel midollo rosso delle ossa dei mammiferi in ogni epoca della vita estrauterina, e che già molto tempo prima era stato trovato nel fegato e nella milza durante la vita intrauterina; voglio dire le cellule giganti a nucleo centrale in gemmazione. *Foà* e *Salvioli* avendo trovato tanto più numerose queste cellule nel fegato, nella milza e nel midollo degli embrioni quanto più copiosi vi stanno i globuli rossi nucleati, hanno già emessa l'opinione che la presenza di queste cellule si leghi a quella dei globuli rossi nucleati, ed essi anzi ritennero che questi possano derivare per gemmazione da quelle. Io per ora non voglio esprimere il mio parere su questa loro seconda opinione; riguardo alla prima invece io posso, per quanto riguarda i mammiferi, confermarla. Ora, il riapparire di queste cellule giganti nelle milze degli animali salassati è un nuovo argomento a favore del ripristinarsi dell'attività ematopoetica della milza adulta.

Del resto, anche *Neumann* pare receda dalla sua prima opinione; poichè, mentre nel lavoro del 1880 egli riferiva, come sopra fu detto, di non aver mai trovato cellule rosse nucleate nella milza senza averle contemporaneamente trovate nel sangue circolante, e di non avere perciò avuta alcuna conferma della nostra opinione, in un lavoro del 1881 (1) dà relazione di un esperimento, nel quale l'anemia era stata compli-

(1) *Neumann* Zeitschr. für Klin. Medicin. vol. III p. 425.

cata da setticemia ed in cui la milza succolenta e tumida conteneva un certo numero di cellule rosse nucleate, ad onta che di queste non gli fosse possibile di trovar traccia nel sangue del corpo. Egli è qui costretto a dubitare « che la milza in piccol grado (forse sotto l'influenza di un'irritazione prodotta dalla sostanza infettiva) possa prender parte alla produzione delle cellule rosse ». — Il prof. *Neumann* può esser certo che, continuando su questa via, egli giungerà alla piena conferma dei nostri risultati.

La conclusione degli studî, i cui risultati ho esposto in queste pagine, si può compendiare (per quanto si riferisce agli animali da me studiati), in queste poche parole: La produzione dei globuli rossi del sangue tanto negli animali a globuli nucleati, quanto in quelli a globuli senza nucleo, ha luogo nella vita estrauterina per quello stesso processo per cui ha luogo nella vita intrauterina; per moltiplicazione per scissione *indiretta* di una forma cellulare tipica, la quale nella vita estrauterina risiede specialmente e costantemente nel midollo delle ossa. (1)

(1) Di questi miei studi ho fatto comunicazioni preventive nella *Gazzetta delle Cliniche* N. 5 1881 e nel *Centralblatt f. d. med. Wissensch.* N. 8 1881.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Le figure vennero tutte prese coll'obbiettivo 1|12 immersione omogenea di Zeiss, ad eccezione della fig. 3ª che venne presa coll'obb. VII immers. ad acqua di Seibert.

Fig. 1ª Globuli rossi in scissione del midollo osseo di *rondine*. *y* globulo rosso adulto.

Fig. 2ª Globuli rossi in scissione di *passero*.

Fig. 3ª Globuli di *piccione*. Per la spiegazione vedi il testo.

Fig. 4ª Globuli rossi in scissione di *embrione di pollo* dal 5° al 6° giorno d'incubazione artificiale. Nella fig. *y* i due globuli sono ancora riuniti da un cordoncino incoloro.

Fig. 5ª Scissione dei globuli rossi della *lucertola*.

Fig. 6ª Globuli rossi in scissione della *rana*. — *y* come nella fig. 4ª.

Fig. 7ª Globuli rossi nel primo stadio di scissione della *cavia*.

Fig. 8ª Globuli rossi in avanzato grado di scissione della *cavia*. Il globulo *z* si distingue perchè assai ricco di protoplasma colorato, e quindi assai grosso. Il globulo *y* non presenta ancora lo strozzamento equatoriale del protoplasma ad onta che contenga due nuclei già sferici.

Fig. 1

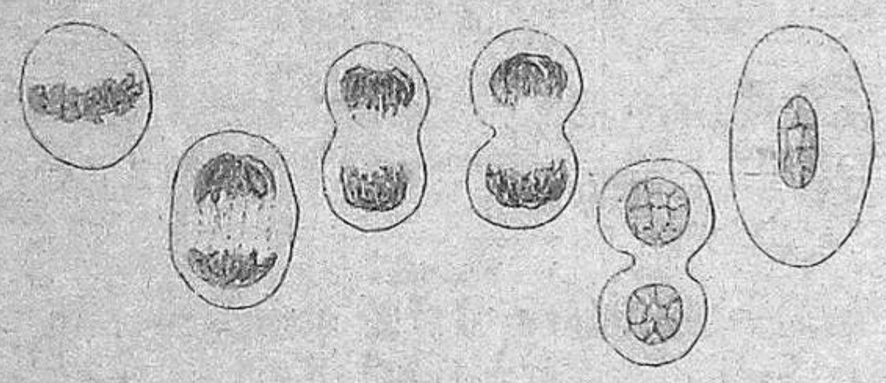


Fig. 2

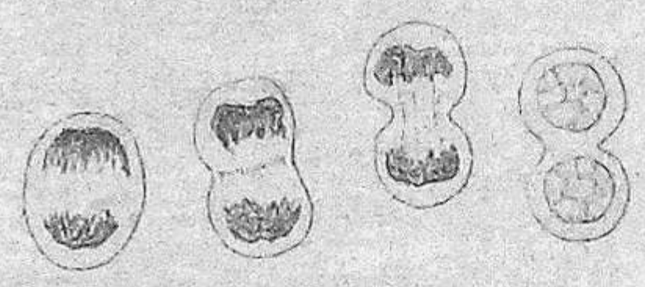


Fig. 3

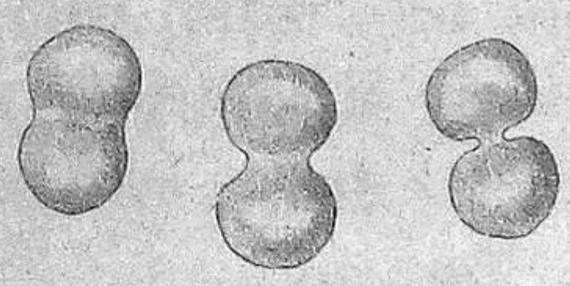


Fig. 4

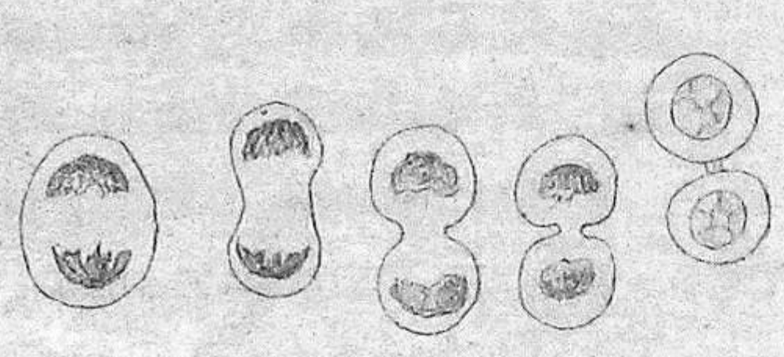


Fig. 5

Fig. 6

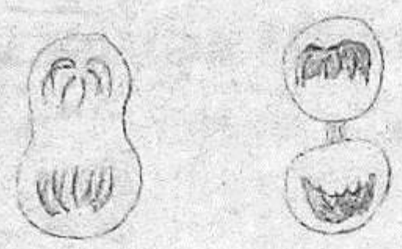


Fig. 7

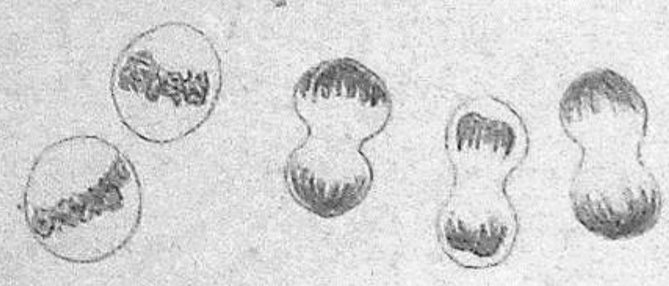
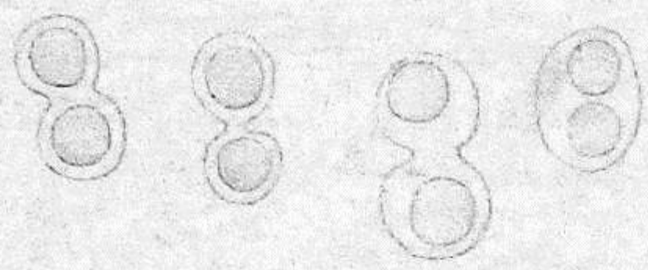


Fig. 8



Torino - Lit. Salussolia